

KLINISCHE BEDEUTUNG DER LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DES LAP-TESTS

F. JUNKER

*C.F. Boehringer-Soehne GMBH., Mannheim-Waldhof,
Deutsche Bundesrepublik*

EINFÜHRUNG

Die stürmische Entwicklung, die das noch junge Gebiet der Klinischen Enzymologie in den letzten Jahren genommen hat, wurde 1949 durch die Veröffentlichungen von Lehniger *et al.* eingeleitet. Auf Arbeiten von Otto Warburg und seiner Schule aufbauend, haben sie als erste auf die Bedeutung der Bestimmung der Aldolase-Aktivität im Serum für diagnostische Fragen hingewiesen. Bruns war es dann, der die Möglichkeiten erkannte, die sich aus dem Aldolase-Test für die Früherkennung der Hepatitis, und damit für die Ikterusdifferentialdiagnostik ergaben. Damit war der erste wesentliche Schritt zu der heute bereits nicht mehr aus der Klinik wegzudenkenden "Enzymatischen Diagnostik" getan! Bis dahin waren im Krankenhauslaboratorium an sog. "Ferment-Tests" doch lediglich die schon seit langem bewährte Bestimmung der alkalischen und sauren Phosphatasen, der Diastase und höchstens vielleicht noch die der Cholinesterase bekannt gewesen. Den grundlegenden Untersuchungen von Wróblewski, LaDue und Karmen verdanken wir die für die Frühdiagnostik des Herzinfarktes sowie von Erkrankungen der Leber, besonders aber für deren Verlaufskontrolle und Therapieüberwachung so wichtigen Transaminasen-Tests (Aktivitäts-Bestimmung der Glutamat-Oxalacetat- und der Glutamat-Pyruvat-Transaminase), die heute allgemein unter der Bezeichnung "SGOT-" und "SGPT-Test" laufen.

Wie Sie wissen, wurde von diesen amerikanischen Autoren gezeigt, daß es beim Herzinfarkt zu einem starken Anstieg der GOT-Aktivität im Serum kommt, was auf einen Austritt des Enzyms aus geschädigten Herzmuskelzellen zurückgeführt wird. Der GOT-Test ist heute die klassische Laboratoriumsmethode für die Früherkennung des Myokardinfarktes und stellt damit ein für die Klinik unentbehrliches differentialdiagnostisches Hilfsmittel dar.

Neben der GOT wurde eine ganze Reihe anderer Enzyme auf ihre Eignung für einen Herzinfarkt-Test untersucht. Dabei richtete sich das Interesse besonders auf die Enzyme des glykolytischen Kohlenhydrat-Stoffwechsels, wie Lactatdehydrogenase (LDH), Malatdehydrogenase (MDH) und die zuvor schon kurz erwähnte Aldolase (ALD). Auf Grund des ubiquitären Vorkommens dieser Enzyme in nahezu allen Organen des Körpers war zu erwarten, daß sie auch bei akuten Schädigungen der Herzmuskelzellen vermehrt im Serum auftreten würden, was auch tat-

sächlich der Fall ist. Keines dieser Enzyme hat jedoch bisher der GOT ihre eindeutige Vorrangstellung in der Differentialdiagnostik des Herzinfarktes streitig machen können.

Befunde aus neuester Zeit scheinen erstmals dafür zu sprechen, daß dem GOT-Test auf diesem Gebiet augenscheinlich doch eine Konkurrenz entsteht, und zwar durch die Aktivitätsbestimmung der Creatinphosphokinase (CPK). Dieses weitgehend muskelspezifische Enzym soll nach Beobachtungen von Stich schon innerhalb der ersten 2 bis 3 Stunden nach dem Infarkt ereignis eine deutlich erhöhte Aktivität im Serum zeigen. Bei der GOT rechnet man bekanntlich mit einer verwertbaren Aktivitätserhöhung im Serum etwa 5–6 Stunden nach Eintritt der Infarzierung.—Sollten sich diese ersten Beobachtungen bestätigen lassen, so würde dies einen weiteren wichtigen Schritt zur Verfeinerung der Herzinfarkt-Frühdiagnostik und zur Erfassung mancher heute vielleicht noch unter "Angina pectoris" laufenden Mikroinfarkte bedeuten.

Daß von den Enzymen bei Erkrankungen der Leber wichtige Hinweise zu erwarten sein müssen, ergibt sich schon allein aus der Tatsache, daß wir in der Leber das enzymreichste Organ des Körpers vor uns haben. Mit derselben Berechtigung, mit der man die Leber immer wieder als die chemische Fabrik des Organismus bezeichnet hat, kann man sie auch als den "Enzym-Pool" ansprechen; denn praktisch 100 Prozent ihres löslichen Eiweißes ist, wie wir heute wissen, letztlich nichts anderes als Enzymeiweiß!

Bei akuter Schädigung des Leberparenchyms kommt es zum Übertritt von Enzymen aus den lädierten Zellen ins Blutplasma, wo die erhöhten oder erstmals meßbar werdenden Enzymaktivitäten dann bestimmt werden können. Die höchsten Werte wurden bei schweren toxischen Leberschäden gefunden, was sich im Tierexperiment bei Vergiftung mit Tetrachlorkohlenstoff sehr eindrucksvoll zeigen ließ. Es folgt dann die akute Hepatitis, bei der ebenfalls eine sehr starke Erhöhung, besonders der GPT-, aber auch der GOT-Aktivität im Serum beobachtet wird.

Während die Kurve der GOT-Aktivität nach einem Herzinfarkt in typischer Weise steil ansteigt und am dritten Tag etwa ähnlich abrupt wieder zur Norm abfällt (die GPT bleibt meist normal), sieht man bei der akuten Hepatitis eine nicht weniger starke aber länger dauernde Erhöhung beider Transaminasen im Serum, in erster Linie der GPT.

Bestimmte Gesetzmäßigkeiten im Verhalten der GOT- zu den GPT-Werten sind von de Ritis, Wróblewski u.a. beschrieben. Das Für und Wider der Bedeutung des sog. "de Ritis-Quotienten" ist viel diskutiert worden. Ich muß es mir aber versagen, im Rahmen dieses Referates auf diese an sich interessanten Fragen näher einzugehen. Natürlich wurden gerade auch in der Leberdiagnostik noch andere Enzyme außer den Transaminasen untersucht; dabei vor allem wieder die Enzyme des Kohlenhydrat-Stoffwechsels. Sie verhielten sich aber im allgemeinen ganz ähnlich wie die Transaminasen, die sich allerdings am besten bewährten.

Allen bisher erwähnten Enzymen ist nun gemeinsam, daß sie:

- (1) in mehreren Organen vorkommen;
- (2) daß sie im Serum von Gesunden bereits mehr oder minder hohe Aktivitäten, also "Normalwerte", aufweisen.

Aus Punkt (1) ergibt sich, daß eine Erhöhung der Aktivität dieser Enzyme dann durchaus auch im Serum vorhanden sein kann, wenn kein Herzinfarkt und wenn keine Leberparenchymschädigung bestehen. So können z.B. Muskeldystrophie, Lungeninfarkt, ausgedehnte schwere Pneumonien, bestimmte Leukämieformen, haemolytische Anämie, Apoplexie und andere Ursachen ebensogut zu solchen Erhöhungen der Enzymaktivitäten im Serum führen. Es hat daher auch nicht an Stimmen gefehlt, die die mangelnde Spezifität dieser Enzym-Tests heftig kritisierten, ein Vorwurf, der sich glücklicherweise (und dies sei zur Ehrenrettung dieser Tests gesagt) in der Praxis jedoch als nicht so gravierend erwiesen hat, wie dies auf den ersten Blick hin leicht hätte erscheinen können.

Die unter (2) erwähnte Tatsache, daß die Aktivität dieser Enzyme normalerweise im Serum schon meßbar ist, daß sie also "Normalwerte" aufweist, wird ebenfalls immer wieder als ein gewisses Handicap bezeichnet. In allen Fällen, wo es darauf ankommt, auch kleinere Veränderungen der Enzymaktivitäten im Serum zu verfolgen, z.B. bei einer abklingenden Hepatitis, könnte das Vorhandensein eines solchen "Normalbereiches" stören. Dabei kann die Festlegung dieser bereits individuell schwankenden und vor allem von den verschiedenen Autoren recht uneinheitlich angegebenen Normalbereiche allein schon nicht unerhebliche Schwierigkeiten machen. Hier spielen zweifellos methodische Unterschiede (Temperatur, pH-Optimum, Substratsättigung) die Hauptrolle; möglicherweise ist dabei auch die Verschiedenheit des jeweiligen Beobachtungsgutes von Bedeutung, aus dem solche Normalwerte ermittelt werden.

Aus dem eben Gesagten wird es verständlich, daß die Suche nach "organspezifischen Enzymen" ein stets aktuelles Anliegen der klinischen Enzymologie sein muß. Der "organspezifische Test" würde den einfachsten Weg und eine geradezu ideale Möglichkeit für eine gezielte Organ-diagnostik darstellen: Auftreten und/oder Anstieg der Aktivität eines bestimmten Enzyms im Serum würden es so ermöglichen, die Störung ihrem Ursprung nach in dem entsprechenden Organ zu lokalisieren!

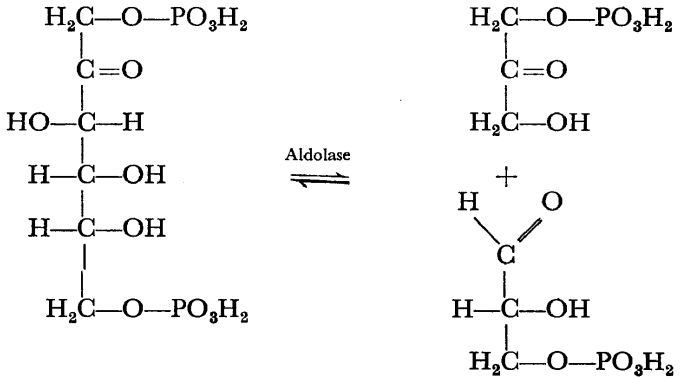
Im folgenden soll untersucht werden, inwieweit dieses Ziel heute schon erreichbar ist.

PHOSPHOFRUCTALDOLASE UND SORBITDEHYDROGENASE

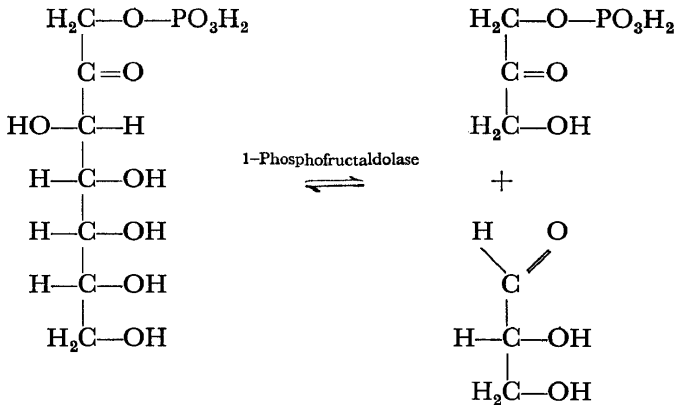
Die beiden als "leberspezifisch" bekannten Enzyme 1-Phosphofruktaldolase (PFA) und Sorbitdehydrogenase (SDH), deren klinische Bedeutung hier zu besprechen ist, verbinden den Vorteil einer solchen Organspezifität mit dem des praktisch nicht vorhandenen "Normalbereiches" ihrer Aktivitäten im Serum.

Die 1-Phosphofruktaldolase (PFA) wurde 1953 von Leuthardt, Testa und Wolf in der Leber gefunden und zwar neben der knapp 20 Jahre zuvor durch Meyerhof und Lohmann im Muskelextrakt entdeckten und 1943 dann von Warburg und Christian zum ersten Male auch im Serum nachgewiesenen sog. "Muskelaldolase" (ALD). Während die klassische "Meyerhof'sche Aldolase" das Substrat Fructose-1,6-diphosphat in die beiden Triosephosphate Dioxycetonphosphat und Glycerinaldehydphosphat spaltet:

F. JUNKER



wird durch das Enzym PFA die Spaltung von Fructose-1-phosphat in Dioxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd bewirkt:



Man könnte geneigt sein, diese beiden ihren Eigenschaften nach grundverschiedenen Aldolasen einfach durch die Bezeichnungen "Muskelaldolase" und "Leberaldolase" zu unterscheiden. Dies verbietet sich jedoch, da ja beide Enzyme, wie bereits erwähnt, nebeneinander in der Leber vorkommen.

Einen erheblichen Gehalt an ALD weisen außer der Leber die Skelettmuskulatur und vor allem die Erythrozyten auf. Die PFA ist dagegen weitgehend ausschließlich in der Leber und demgegenüber nur in verschwindend geringer Menge in der Niere und im Gehirn vorhanden.

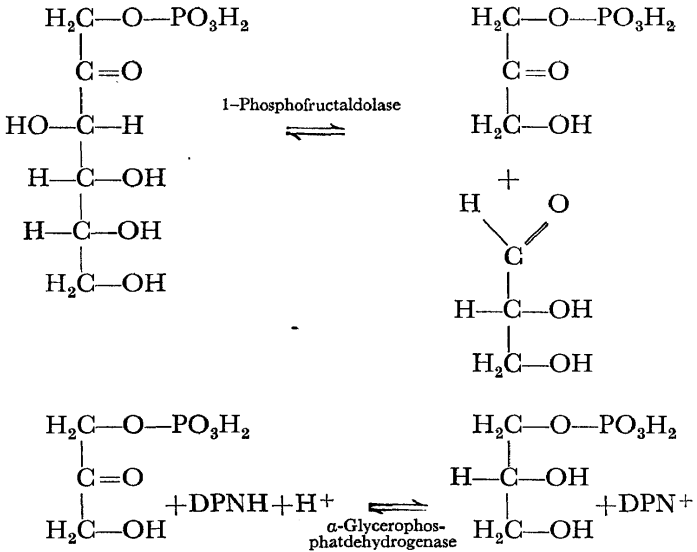
Im Serum kann man die PFA nur in Spuren (0,5 bis 2,8 E/ml; durchschnittlich 1,5 E/ml) nachweisen, während die ALD einen Normalbereich von 4-8 E/ml aufweist.

Wolf, Forster und Leuthardt haben 1957 eine Methode zur Bestimmung der Aktivität der PFA auf der Basis des optischen Tests nach Warburg publiziert. Die spätere Modifikation ihres Mitarbeiters Jenny brachte vornehmlich eine Reduzierung der einzusetzenden Reagenzienmengen (was wegen des relativ hohen Preises, der für diesen Test benötigten Biochemica, vor allem des Substrats F-1-P wichtig ist) sowie eine weitere Adaptierung der Methodik an die Gegebenheiten des klinischen Routinelaboratoriums.

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

Auf Einzelheiten der Test-Methode kann hier nicht eingegangen werden. Der Reaktionsablauf sei nur kurz erwähnt.

Im Sinne des sog. "zusammengesetzten optischen Tests" wird die Spaltungsreaktion:



mit einer "Indikatorreaktion" gekoppelt. Das bei der Spaltung des F-1-P entstandene Dioxycetonphosphat (DAP) wird unter katalytischer Mitwirkung des Baranowski-Enzyms, α -Glycerophosphatdehydrogenase (GDH) in Anwesenheit von DPNH als Wasserstoffdonator zu α -Glycerophosphat reduziert. Gemessen wird die Extinktionsabnahme von DPNH im Photometer bei 366 μ .

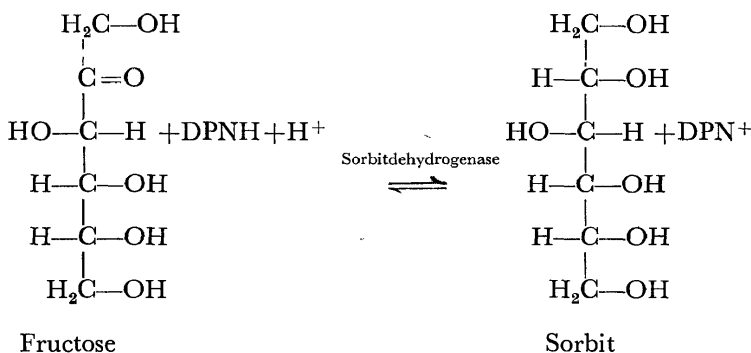
Das von Holzer, Haan und Schneider 1955 beschriebene Enzym Sorbitdehydrogenase (SDH) kommt ebenfalls nahezu nur in der Leber vor. Mit einem um eine Größenordnung geringeren SDH-Gehalt folgt dann an erster Stelle die Nierenrinde; schließlich sind noch Lunge, Magenschleimhaut und

Tabelle 1. Organverteilung der SDH - Aktivität nach Untersuchungen an autoptisch erhaltenen menschlichen Gewebeproben (nach Gerlach)

Organ	SDH-Aktivitäts-Einheiten pro 1 mg Frischgewicht	SDH-Aktivitäts-Einheiten pro 1 mg Trockengewicht
Leber	5,732	22,6
Prostata	1,366	3,46
Niere	1,240	5,79
Milz	0,453	2,07
Testes	0,190	1,28
Rechte Herzkammer	0,227	1,27
Linke Herzkammer	0,100	0,56
Skelettmuskel	0,113	0,49

Nierenmark zu nennen. Man kann also, wie bei der PFA, mit Recht annehmen, daß Aktivitätsanstiege dieses Enzyms im Serum auf die Leber als Ursprungsort hinweisen.

Das Enzym SDH katalysiert die Reduktion von Fructose zu Sorbit. Entsprechend läßt sich die Bestimmung der SDH-Aktivität nach Holzer, Haan und Schneider im optischen Test auf einfache Weise durchführen und zwar nach folgendem Reaktionsschema:



Bei pH 7,4 liegt das Gleichgewicht stark auf der Seite von Sorbit.

Nach der von Gerlach verwendeten und 1957 von ihm in die Klinik eingeführten (Original-)Methode gibt es beim SDH-Test keinen eigentlichen "Normalbereich" im Serum, d.h. die SDH-Aktivitäten liegen beim Gesunden unter dem mit der oben zitierten Methode meßbaren Bereich (= Werte < 1 E/ml). Forster gibt hierfür bei 250 Gesunden einen Bereich von 0,4–1,5 E/ml (durchschnittlich 0,8 E/ml) als normal an. Um die Empfindlichkeit des SDH-Tests zu steigern, was bei der Bestimmung von niedrigeren Enzymaktivitäten wichtig sein kann, haben Wüst und Schön eine Modifikation durch Erhöhung der Reaktionstemperatur und Heraufsetzung der Substratsättigung publiziert, mit der man 2–3fach höhere Werte bekommt. Forster hat die Methode aus denselben Gründen ebenfalls etwas modifiziert, und zwar lediglich durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 36°, also Temperatur wie beim PFA-Test, während man bei der SDH-Originalmethode bei 25° arbeitet. Seine Normalwerte mit dieser Modifikation liegen zwischen 0,7–2,9 E/ml (durchschnittlich 1,5 E/ml). Zusätzlich habe dies noch den Vorteil, daß bei Vergleichsuntersuchungen zwischen dem PFA- und dem SDH-Test jetzt eine weitgehende Übereinstimmung in den Werten gegeben sei.

Klinische Ergebnisse

Akute Hepatitis

Erwartungsgemäß wird von den Autoren übereinstimmend angegeben, daß sich auch bei PFA und SDH die höchsten Aktivitäten im Anfangsstadium der Hepatitis finden.

Forster berichtet über 120 Fälle, bei denen in der ersten Woche des Ikterus PFA-Erhöhungen im Serum von 10–90 E/ml auftraten. Bei 40 frischen Hepatitisfällen fand er SDH-Aktivitäten zwischen 5 und 100 E/ml

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

im Serum (jeweils bei 25° bestimmt). Hohe Werte können nach Schön auch bei der cholangiolitischen Hepatitis, sowie bei der akuten Cholangitis auftreten; Schön und Wüst konnten SDH-Werte über 100 E/ml nur bei Hepatitis und zwar lediglich innerhalb der ersten beiden Wochen feststellen. Nach diesen Erfahrungen wird von ihnen eine Steigerung der SDH-Aktivität über 100 E/ml geradezu als pathognomonisch für die akute Hepatitis bezeichnet. Der höchste von Südhof beobachtete SDH-Wert bei Hepatitis am 3 Krankheitstag war 132 E/ml; die höchste PFA-Aktivität bei einem anderen Hepatitiskranken seines Krankengutes betrug am 6 Krankheitstag 59 E/ml.

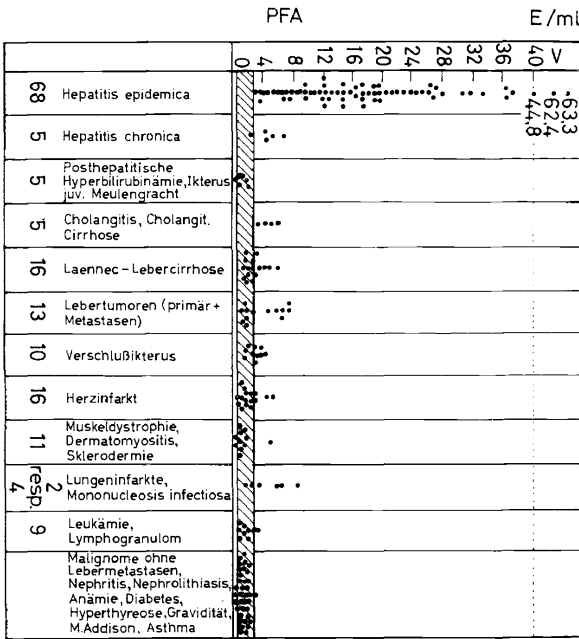


Abb. 1. Aktivität der PFA im Serum bei verschiedenen Erkrankungen

Der diagnostische Schwerpunkt dieser beiden Tests liegt ohne Zweifel auf der Früherkennung der Hepatitis. In diesem Zusammenhang hat Gerlach erneut darauf hingewiesen, daß die Enzymaktivitäten bereits erhebliche Zeit vor dem Auftreten des Ikterus im Serum anzusteigen pflegen, wie dies erstmals 1956 von Wróblewski für die GOT beschrieben worden ist. Rick und Oesterle konnten bei 3 Hepatitiskranken, die vor der vollen Ausbildung des Ikterus zur Aufnahme kamen, zeigen, daß die PFA ihren höchsten Wert im Serum 4–10 Tage vor dem Maximum des Bilirubins erreichte; entsprechende Beobachtungen bei der FDP-spaltenden Aldolase wurden 1954 auch von Bruns mitgeteilt.

Der starken Erhöhung der PFA- und SDH-Aktivität in der ersten Ikteruswoche folgt fast regelmäßig ein ziemlich steiler Abfall in der zweiten und ein allmählicheres Absinken der Aktivitätskurve in der dritten bzw. vierten

Woche. Dieser Rückgang vollzieht sich aber doch deutlich schneller, als wir dies bei den Transaminasen im Verlauf einer unkomplizierten Hepatitis sehen. Dieser, bei den Enzymen PFA, SDH, GPT und GOT im wesentlichen dennoch gleichsinnig verlaufende Abfall entspricht dem Rückgang der akuten Schädigung am Leberparenchym.

Die Beobachtung der Aktivitätsänderungen der Enzyme PFA, SDH und sinngemäß natürlich auch der Transaminasen, gibt bei der akuten Hepatitis einen viel unmittelbareren Hinweis auf das akute Geschehen am Leberparenchym, als man sie z.B. seitens der Bestimmung des Bilirubins oder der

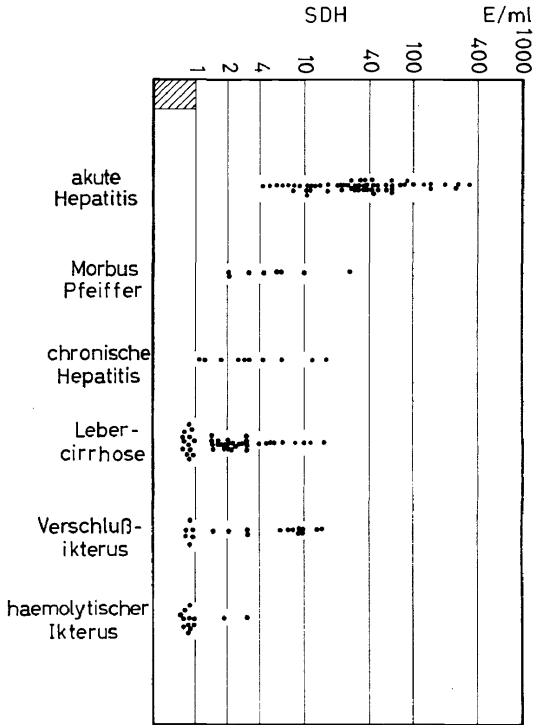


Abb. 2. Aktivität der SDH im Serum bei verschiedenen Erkrankungen

alkalischen Phosphatase erwarten kann. Sie zeigen das bekannte charakteristische Nachhinken hinter den Werten der genannten Enzymaktivitätstests, die ihrerseits synchron die Parenchymläsion widerspiegeln. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum sagt ja schließlich nichts über Ausmaß der vorliegenden Zellschädigung der Leber aus, sondern sie zeigt den Umfang der Störung ihrer exkretorischen Funktionen.

Bei einem Hepatitisrezidiv oder bei dem nekrotischen Schub einer Cirrhose geht der Anstieg der Enzymaktivitäten, die übrigens dabei durchaus auch einmal Werte wie bei einer akuten Hepatitis erreichen können, ebenfalls dem des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase deutlich voraus.

Bei der Beurteilung dieser Aktivitätsveränderungen, vor allem der Enzyme

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

PFA und SDH, muß man sich allerdings darüber immer im klaren sein, daß die für die akute Hepatitis charakteristischen Enzymanstiege doch ein recht flüchtiges Symptom darstellen: Nach Ablauf der ersten Woche sind die Enzymaktivitäten im Serum häufig bereits wieder normal, auch wenn das Krankheitsgeschehen in seinem eigentlichen klinischen Erscheinungsbild noch voll ausgeprägt ist: deutliche Lebervergrößerung, positiver Ausfall der Labilitätsproben, Urobilinogenurie usw. Dies wird verständlich, wenn man sich daran erinnert, daß die Enzyme nur bei akuten Schädigungen der sie beherbergenden Zellaggregate vermehrt ins Serum übertreten. Findet die dieses bewirkende Alteration nicht oder nicht mehr statt, so sind auch

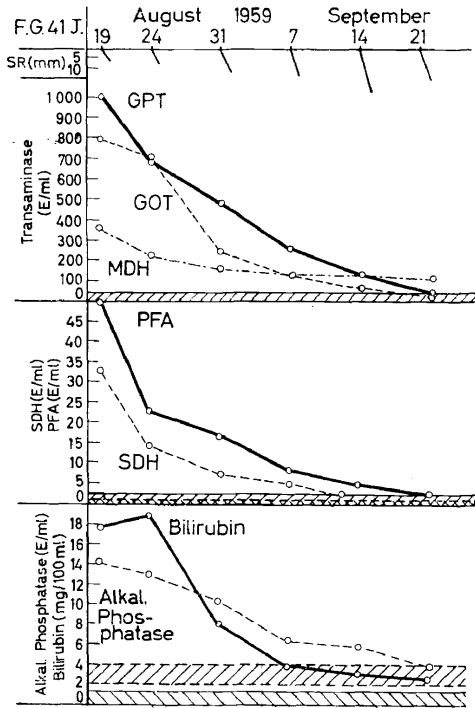


Abb. 3. Serumfermentaktivität bei Hepatitis epidemica (nach Forster)

keine erhöhten Enzymaktivitäten im Serum zu erwarten! Über die Mechanismen, die für das Zustandekommen der Aktivitätsanstiege von Enzymen im Serum verantwortlich zu machen sind, weiß man heute eigentlich noch sehr wenig. Es würde zu weit führen, hier auf die verschiedenen Möglichkeiten einzugehen, die in diesem Zusammenhang schon erörtert worden sind.

Wenn Gerlach von einer gewissen Korrelation zwischen der Höhe des Anstieges der SDH-Aktivität und der Schwere der Schädigung des Leberparenchyms vor allem im Anfangsstadium der Hepatitis spricht, so darf daneben nicht übersehen werden, daß ein wesentlich wichtigeres Kriterium doch mit der Beobachtung des Rückganges der erhöhten Werte innerhalb

der ersten Hepatitiswochen gegeben ist. So stellt es nach Laudahn ein sicheres Zeichen für den Übergang von der akuten zur chronischen Hepatitis dar, wenn die Enzymaktivitäten im Serum nicht spätestens innerhalb 10 Wochen die Norm wieder erreicht haben. Schön u. M. wollen die Grenze bei 4–8 Wochen angesetzt wissen.

Zwischen der Hepatitis epidemica und der Serum-Hepatitis (homologer Serumikterus) haben Schön und Wüst bei PFA und SDH sowie Rick und Oesterle bei der PFA keine Unterschiede im Fermentverhalten feststellen können. Göggel weist darauf hin, daß "ungerechtfertigt" hohe Enzymaktivitäten im Verlauf einer Hepatitis, d.h. also bei klinisch sonst unauffälligem Bild stets an die Möglichkeit des Überganges ins Coma hepaticum infolge subakuter gelber Leberdystrophie denken lassen sollten. Während gerade

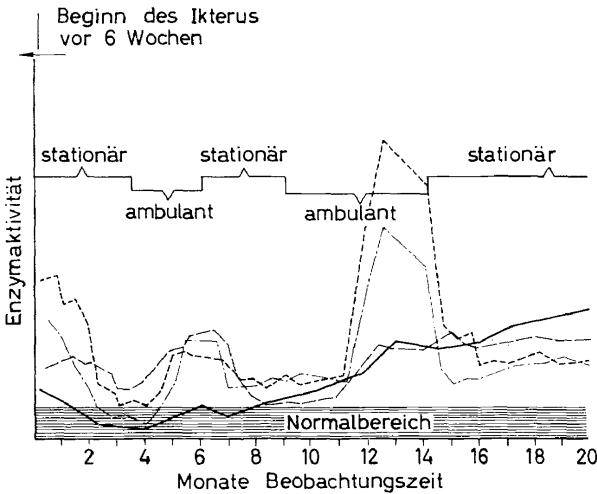


Abb. 4. Akute Hepatitis geht in die chronische Verlaufsform über 58jähriger Arbeiter (nach Laudahn). — · — · —, GOT; - - - - -, GPT; — — — —, LDH; — — — —, KGS

hier anfänglich die höchsten Transaminasen- und PFA-Werte bei nur mäßig erhöhter alkalischer Phosphatase gefunden werden, fallen die Enzymaktivitäten dann laut Forster sehr bald stark ab, bei zunächst unvermindert hohem Bilirubinspiegel im Serum. Rick und Oesterle fanden bei einem 21jährigen Patienten im beginnenden Leberkoma als höchsten PFA-Wert 66 E/ml. Aus diesen wenigen Beispielen geht schon eindeutig hervor, daß die Enzymaktivitäts-Tests neben ihrer großen diagnostischen Wichtigkeit bei den Lebererkrankungen vor allem für die Verlaufsbeobachtung höchst bedeutungsvoll sind. Allein durch sie wird nicht selten erst die rechtzeitige Einleitung der erforderlichen therapeutischen Maßnahmen ermöglicht.

Chronische Hepatitis

Forster hebt den Nutzen der PFA-, SDH- und Transaminasen-Bestimmungen für die Verlaufskontrolle der chronischen Hepatitis besonders

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

hervor, da man an Hand der Aktivitätsschwankungen im Serum den schubweisen Ablauf des rezidivierend aufflackernden, also noch floriden Prozesses verfolgen könne. Da gerade hier die klinischen Zeichen oft im Stich lassen und man die Leber auch nicht ständig punktieren kann, erscheint die Möglichkeit dieser "Enzymbiopsie"—wie sie Wróblewski einmal genannt hat—in diesem Falle besonders wertvoll.

Interessant ist noch, daß die erhöhten Enzymaktivitäten bei Hepatitis unter der Behandlung mit Corticosteroiden erstaunlich rasch abfallen. Man kann dies als Zeichen eines echten Therapieerfolges werten, zumal es

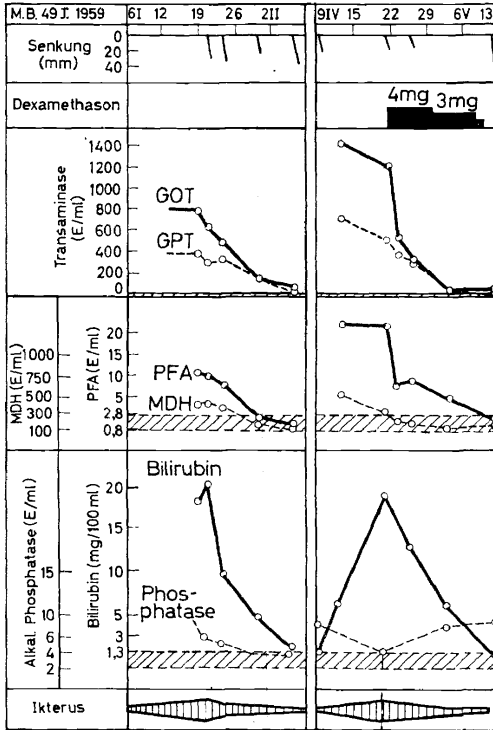


Abb. 5. Hepatitis epidemica mit Rezidiv nach 2 Monaten (nach Forster)

bei offensichtlicher Unterdosierung oder einem zu raschen Absetzen von z.B. Prednisolon zu sehr hartnäckigen Wiederanstiegen der Aktivitäten als Zeichen eines Rezidivs zu kommen pflegt. Wie auch immer diese Erscheinung zu erklären sein mag—daß eine akute Schädigung des Leberparenchyms in einer so kurzen Zeitspanne völlig abklingen, d.h. ein normalisiertes histologisches Substrat zeigen soll, ist jedenfalls schwer vorstellbar.

Die SDH- und PFA-Aktivität wird bei der stationär-chronischen Hepatitis im allgemeinen nur ganz geringgradig erhöht oder normal gefunden. SDH-Werte zwischen 1,5 bis 3,5 E/m stellen nach Südhof bei der chronischen Hepatitis das Maximum dar; mit dem PFA-Test fand er nur Aktivitäten unter bzw. bis 1 E/ml. Nach Brecht u.M., sowie Holzer soll die PFA

allerdings ein weit empfindlicherer und zuverlässigerer Indikator sein als die SDH. Schmidt und Schmidt fanden die SDH-Aktivität unkonstant oder nur gering gesteigert, selbst bei floriden, fortschreitend-chronischen Leberentzündungen, die zu gleicher Zeit eine 10–20fache Erhöhung der Transaminasen-Aktivitäten aufwiesen. Auch Schön und Wüst sowie Südhof betonen, daß sie den GPT-Test bei der chronischen Hepatitis dem nach ihrer Ansicht zu wenig empfindlich reagierenden SDH- und/oder PFA-Test vorziehen. Forster und Jenny sowie Brecht und Künkele geben an, daß man—so wenig wie mit den anderen Enzymaktivitäts-Tests—auch mit dem SDH- und dem PFA-Test die posthepatitische Hyperbilirubinämie oder den Ikterus juvenils intermittens Meulengracht keinesfalls differentialdiagnostisch von der chronischen Hepatitis trennen könne.

Es läßt sich somit ganz allgemein feststellen, daß bei der chronischen Hepatitis von den Transaminasen, und da vor allem wieder vom GPT-Test, wesentlich mehr zu erwarten ist als von der PFA- und der SDH-Bestimmung. Dies gilt sinngemäß auch für alle sekundären Leberschäden.

Sub- und anikterische Hepatitis

Die Wichtigkeit der Transaminasen-Tests zur Auffindung gerade dieser sonst nur schwer oder oft gar nicht faßbaren Hepatitisformen ist seit langem bekannt und dürfte unumstritten sein. Ganz besondere Bedeutung haben die anikterischen Formen aber für die Pädiatrie, da die Hepatitis im Kindesalter sehr viel häufiger als beim Erwachsenen ohne Ikterus und auch sonst abortiv verläuft.

In den letzten Jahren konnten sich die Transaminasen-Tests als Suchreaktion bei verschiedenen Hepatitis-Epidemien von Schul- bzw. Heimkindern sehr bewähren, wobei der auf diese Weise vielleicht erstmals so exakt ermittelte Prozentsatz der anikterischen Fälle erstaunlich hoch war: 50 Prozent nach Schmidt, 70 Prozent nach Schön. Daß sich der SDH-Test in den anikterisch verlaufenden Fällen von Schön als nicht empfindlich genug erwies, wird von Kalk mit dem in der Kindheit ganz allgemein leichteren Verlauf der Hepatitis erklärt.

Auf die Bedeutung der Enzymaktivitäts-Tests bei der Untersuchung von Blutspendern ist von verschiedenen Seiten immer wieder hingewiesen worden. Auch hier können oft nur auf diese Weise anikterische Hepatitiden noch rechtzeitig erfaßt und die Virusträger somit vom Blutspenden ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt für die Zeitspanne vor Eintritt des Ikterus bzw. anderer in Richtung der Hepatitis weisender klinischer Symptome.

Lebercirrhose

Hier trifft im wesentlichen dasselbe zu, wie für die chronische Hepatitis: PFA und SDH reagieren weit weniger empfindlich, als die GPT, deren Aktivität im Serum nicht selten mehr oder minder stark erhöht gefunden wird, während PFA- und SDH-Test eigentlich stets stumm bleiben. Dabei spielt es keine Rolle, ob es sich um eine posthepatitische oder um eine biliäre Cirrhose handelt. Rick u.M. fanden auch dann keine stärkere Erhöhung der Enzymaktivitäten, wenn eine schwere Pfortaderstauung vorlag, als wenn eine solche nicht vorhanden war.

Die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen der nicht floriden chronischen Hepatitis von der stationären Cirrhose mit Hilfe von Enzymaktivitäts-Tests wird von den meisten Autoren erwartungsgemäß verneint. Dystrophische Schübe bei Cirrhose behaupten Schön und Wüst allerdings von denen bei chronischer Hepatitis dadurch abgrenzen zu können, daß die SDH-Anstiege bei den Cirrhosen deutlich geringfügiger seien: der bei Morbus Laennec beobachtete SDH-Höchstwert betrug beispielsweise 20 E/ml. Als Erklärung hierfür wird von den Autoren auf den Schwund des enzymreichen Leberparenchyms verwiesen und postuliert, daß SDH-Werte im Serum von 20 E/ml und darüber gegen die Existenz einer voll ausgebildeten Cirrhose sprechen.

Cholestatische bzw. cholangiolitische Hepatose

Bei der frischen cholestatischen Hepatose haben Schmidt und Schmidt hohe SDH-Aktivitäten gesehen; im stationären Stadium sind die Werte normal.

Verschußikterus

Ein akut eintretender extrahepatischer Verschuß kann zu kurzzeitigen und zwar ganz beträchtlichen Erhöhungen der Enzymaktivitäten und damit auch der PFA und SDH führen. Bei bereits längerer Zeit bestehendem Verschuß liegen die PFA- und SDH-Werte allerdings dann wesentlich niedriger, sie können sogar normal sein. Forster gibt beim Verschußikterus nur mäßig erhöhte PFA- und SDH-Werte an, d.h. im allgemeinen nicht höher als 10 E/ml. Es ist allerdings nicht erwähnt, zu welchem Zeitpunkt des Verschlusses die Bestimmungen durchgeführt worden sind. Auch Gerlach sowie Rick und Oesterle und ebenso Südhof haben ganz ähnliche Befunde vorzuweisen. Südhof hebt den praktischen Wert des SDH-Tests vor allem in der bei älteren Patienten oft schwierigen Differentialdiagnose Hepatitis oder Verschußikterus maligner Genese hervor. Schön und Wüst fanden beim extrahepatischen Verschuß nie SDH-Werte über 35 E/ml (mit der modifizierten, also der sensibleren Methode!). Brecht und Künkele geben dem PFA-Test auch in der Differentialdiagnostik des Verschußikterus den Vorzug vor dem SDH-Test, da sie ihn nach ihren Erfahrungen für empfindlicher halten.

Hier leisten uns aber die Bestimmung der Transaminasen, dann vor allem der alkalischen Phosphatase und wie man neuerdings weiß, die der Leucinaminopeptidase, auf die wir später noch zu sprechen kommen, sowie nach Schmidt vor allem aber* die der Glutamatdehydrogenase (GLDH) weit bessere Dienste.

Lebertumoren

Bei primären oder metastatischen Lebertumoren fanden Forster und Jenny meist nur in fortgeschrittenen Stadien gering bis mäßig erhöhte PFA-Aktivitäten. Die SDH-Werte können sich laut Forster zwischen 2,0 und 20 E/ml (bei 25°) bewegen. Auch hier erweisen sich die Transaminasen, vor allem die GPT, als wesentlich sensiblere Indikatoren. Immerhin werten Schön und Wüst das erstmalige Auftreten von meßbaren SDH-Aktivitäten im Serum von Tumorträgern als Zeichen für eine erfolgte Metastasierung in

die Leber—in demselben Sinne also, wie dies Löffler u.M. 1957 bereits für die Transaminasen angegeben hatten.

Infektiöse Mononukleose

Beim Pfeiffer'schen Drüsenfieber werden mäßig bis stark erhöhte PFA- und SDH-Aktivitäten gefunden, worüber vor allem Forster berichtet.

Intoxikationen

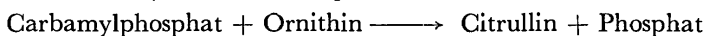
Auch akute Leberparenchymschädigungen, die durch Vergiftungen gesetzt werden, führen zu einem äußerst starken Ansteigen der PFA- und der SDH-Aktivitäten im Serum. So berichtet Gerlach über einen Fall von akuter Essigsäurevergiftung: eine Frau hatte 40 ml 80 Prozentige Essigsäure getrunken. 12 Stunden danach wurden 11 E/ml SDH im Serum gefunden, Bilirubin war auf 2,13 mg/100 ml erhöht.

Bruns und Neuhaus hatten bei mit Tetrachlorkohlenstoff vergifteten Mäusen Aktivitäts-Anstiege der Enzyme Aldolase (ALD) und Phosphohexoseisomerase (PHI) im Serum auf das über 10fache der Norm zeigen können bei gleichzeitigem Schwund des Gehaltes an diesen Enzymen in der Leber. Ähnliche Beobachtungen sind von Wróblewski sowie de Ritis mitgeteilt worden. Diese und die von Wróblewski und Friend publizierten Beobachtungen bei der experimentellen Mäusevirus-Hepatitis lieferten die Grundlage für die Vorstellung, daß das weiter oben schon erwähnte Vorhandensein einer Korrelation zwischen der Höhe des Aktivitätsanstieges der Enzyme im Serum und dem Ausmaß des geschädigten Leberparenchyms angenommen werden kann. Diese seinerzeit für die Enzyme ALD, PHI und die GOT getroffene Feststellung dürfte nach Forster ihre Gültigkeit sinngemäß auch für die PFA und die SDH haben.

ORNITHIN-CARBAMYL-TRANSFERASE

Als drittes leberspezifisches Enzym ist die Ornithin-Carbamyl-Transferase (OCT) zu nennen, deren klinische Bedeutung in den letzten Jahren vor allem Reichard in verschiedenen Publikationen gewürdigt worden ist.

Die OCT katalysiert die von Lipmann u.M. 1955 beschriebene Reaktion:



eine Zwischenstufe der Harnstoffsynthese. Die Bildung des Harnstoffs geht nach Grisolia und Cohen ausschließlich in der Leber vonstatten.

Der Name "Ornithin-Carbamylphosphat-Transferase" wurde von Reichard 1956 vorgeschlagen, da die Reaktion die Übertragung einer Carbamylgruppe beinhaltet und das Enzym hochspezifisch für Ornithin ist. Die OCT ist identisch mit dem von Krebs, Eggleston und Knivett 1955 entdeckten Enzym, das—ebenfalls ausschließlich in der Leber—die Arsenolyse von Citrullin zu Kohlendioxyd, Ammoniak und Ornithin katalysiert. Auf dieser Reaktion baute Reichard seine Bestimmungsmethode für die OCT auf, wobei Citrullin-Carbamyl-¹⁴C als Substrat eingesetzt und dann die Menge der Bildung von ¹⁴C-markiertem Kohlendioxyd gemessen wird. Hierdurch ist es möglich, auch kleinste Mengen von OCT zu erfassen.

Reichard konnte mit seinen Untersuchungen nachweisen, daß auch die

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

Tabelle 2. OCT-Aktivität in verschiedenen menschlichen Organen und Körperflüssigkeiten (nach Reichard)

Organ oder Körperflüssigkeit	Anzahl der Proben von verschiedenen Versuchspersonen	OCT-Aktivität (μmol ¹⁴ CO ₂ pro g Gewebe oder pro ml Körperflüssigkeit)	
		Durchschnitt	Bereich
Leber	5	2 500	1 520-3 820
Eingeweide (duodenum, jejunum, und ileum)	8	347	206-492
Dickdarm	4	5,76	
Magen	8	4,70	
Gallenblase	5	3,47	
Lunge	3	1,52	
Milz	2	0,710	
Blasengalle	4	0,654	
Herzmuskel	2	0,146	
Gehirn	2	0,110	
Blutzellen	5	0,060	
Ductus choledochus	3	0,048	
Niere	2	0,040	
Skelettmuskel	2	0,040	
Blutserum	56	0,038	
Knochenmark	2	0,009	

OCT ganz vorwiegend nur in der Leber vorkommt. Der Dünndarm, das dem OCT-Gehalt nach beim Menschen an zweiter Stelle stehende Organ, folgt mit einer etwa um 1/10 geringeren Menge. Dann kommen, mit einem Sprung um gleich 2 Größenordnungen nach unten, Dickdarm, Magen und Gallenblase, Lunge, Milz und Herzmuskel usw. Es könnte also bei einer Erhöhung der Enzymaktivität im Serum allenfalls der Dünndarm differentialdiagnostisch mit der Leber als Ursprungsort der OCT in Konkurrenz treten, was jedoch kaum von irgendeiner praktischen klinischen Bedeutung sein dürfte. Herzinfarkt, Erkrankungen der Skelettmuskulatur, Anämien usw. scheidet schon von vornherein auf Grund des viel zu geringen OCT-Gehaltes dieser Organe aus der Betrachtung aus. Der "Normalwert" der OCT im Serum ist ebenfalls außerordentlich niedrig, so daß auch entsprechend wie bei der PFA und der SDH—nicht ins Gewicht fällt.

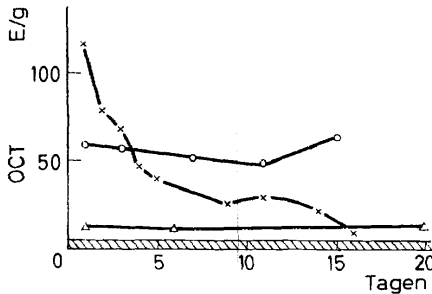


Abb. 6. Drei typische Verlaufskurven der OCT-Aktivitäten bei verschiedenen Krankheiten. Die OCT-Aktivität ist dargestellt in μmol ¹⁴CO₂/g Gewebe. x-x-x Hepatitis infectiosa; o-o-o, Karzinom der Gallenblase mit Lebermetastasen; Δ-Δ-Δ, Lebercirrhose. Die schraffierte Fläche entspricht dem OCT-Normalbereich (nach Reichard)

Man kann also den OCT-Test ohne weiteres als "leberspezifisch" ansprechen. Da jedoch die Bestimmungsmethode, in unseren Kliniklaboratorien wenigstens, routinemäßig nicht durchführbar ist, dürfte dieser Test kaum Chancen haben, in der Medizin eine praktische Bedeutung zu erlangen.

Die klinischen Ergebnisse mit der OCT-Bestimmung entsprechen, wie nicht anders zu erwarten war, denen der anderen "leberspezifischen Tests": Die bei weitem höchste Aktivitätssteigerung zeigten frische Hepatitis, Lebermetastasen und Cholecystitis. An Hand von toxikologischen Tierversuchen am Hund (CCl_4 -Vergiftung, Gallengangsligatur) konnte auch für die OCT ein sehr hohes Ansteigen der Aktivität im Serum gezeigt werden.

LEUCINAMINOPEPTIDASE

Nun noch einige Worte zur Bestimmung der Aktivität der Leucinaminopeptidase, der nach den Veröffentlichungen von Rutenburg, Goldberg und Pineda eine gewisse "klinische Spezifität" für Erkrankungen des Pankreas zugeschrieben wurde. Aus diesem Grunde schien es vertretbar, auch diesen Test im Rahmen dieses Referates abzuhandeln.

Mit der Feststellung von Linderstrøm-Lang aus dem Jahre 1929, daß die Substrate Leucylglycin, Anaglycin und Glycylglycin nicht durch ein einziges Enzym hydrolysiert werden, wurde der erste Nachweis eines Leucylglycin spaltenden Enzyms erbracht, das wir heute unter dem Namen Leucinaminopeptidase (LAP) kennen. Es handelt sich dabei um eine relativ unspezifische Exopeptidase, die laut Bergmann mit dem Kathepsin III identisch ist. Diese LAP hydrolysiert gleichermaßen L-Leucinamid, L-Leucinglycin und L-Leucindiglycin. Über ihre Bedeutung im Stoffwechselfgeschehen ist bis heute nichts sicheres bekannt.

Als nahezu ubiquitär vorkommendes "Metallo-Enzyme" konnte die LAP in den meisten Organen von Mensch, Tier und Pflanze nachgewiesen werden. Beim Menschen findet sich nach Green die weitaus höchste LAP-Konzentration im Gehirn (Occipitalrindenregion), dann der Reihenfolge nach im Duodenum, Skelettmuskulatur, Ileum, Niere, Colon, Milz, Prostata, Testes, Leber, Magenserosa, Pankreas, Aorta, Harnblase, Mammadrüsen-gewebe, Thymus (Neugeborener), Fettgewebe, Oesophagus und Uterus; schließlich auch noch in der Haut. Blutplasma, Blasengalle, Magen- und Duodenalsaft, Pleura- und Peritonealflüssigkeit, Liquor cerebrospinalis und Urin enthalten ebenfalls das Enzym LAP, wie aus den Untersuchungen von Rutenburg u.M. hervorgeht.

Nach der von Linderstrøm-Lang angegebenen Originalmethode wurden entsprechend der "Willstätter-Titration" die aus L-Leucinglycin freigesetzten Carbonylgruppen bestimmt und dienten somit als Maß für die LAP-Aktivität.

Durch die Synthese von spezifischeren Substraten wurde dann die methodische Weiterentwicklung ermöglicht. Sie führte zu verschiedenen Testverfahren, wovon sich die kolorimetrische Methode nach Green u.M. am besten eingeführt hat. Diese auch von Göggel verwendete LAP-Aktivitätsbestimmung beruht im wesentlichen auf folgendem Prinzip:

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

L-Leucyl- β -naphthylamid + H₂O $\xrightarrow{\text{LAP}}$ L-Leucin + β -Naphthylamin
 wird von dem Enzym LAP katalysiert.

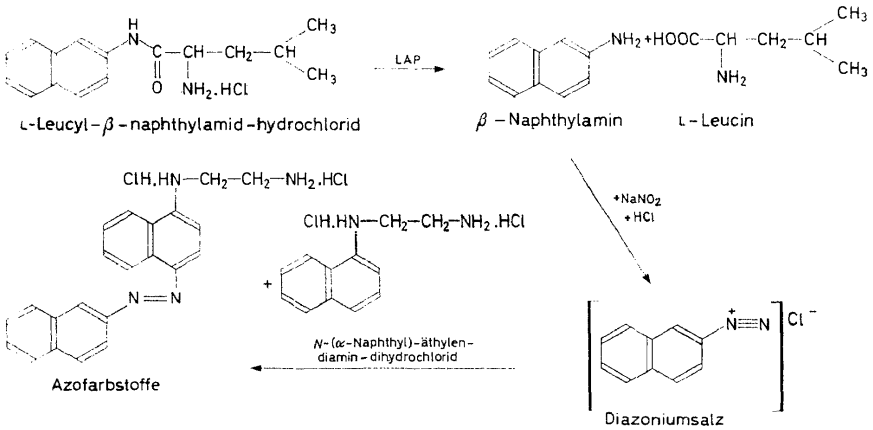


Abb. 7. Reaktionsschema der LAP-Aktivitätsbestimmung (nach Göggel *et al.*)

Die nach einer bestimmten Inkubationszeit gebildete Menge β -Naphthylamin wird mit einem Chromogen (z.B. Echtrot) zu einem roten Diazofarbstoff gekuppelt. Nach Ausschütteln mit Essigsäureäthylester wird die Lösung kolorimetriert.

Die von den verschiedenen Autoren mitgeteilten LAP-Normalwerte im Serum weichen entsprechend der Unterschiedlichkeit der benutzten Methoden zum Teil erheblich voneinander ab, sodaß auf ihre Wiedergabe hier verzichtet werden soll. Schließlich kommt es für die hier versuchte Beurteilung der klinischen Bedeutung des LAP-Tests in erster Linie doch nur auf die Relationen "stark erhöht", "mäßig erhöht" oder "normal" bei den einzelnen Erkrankungen an.

Bei der an sich schon problematischen Differentialdiagnostik des Ikterus pflegt die Erkennung der durch ein Pankreas-Ca bedingten Fälle erfahrungsgemäß noch immer die weitaus größten Schwierigkeiten zu machen. Es ist daher kein Wunder, daß die im Jahre 1958 von Rutenburg und Goldberg gemachte Mitteilung über eine das Pankreaskarzinom mit erstaunlich hoher Treffsicherheit nachweisende Testmethode allorts in Kliniken und Krankenhauslaboratorien mit dem allergrößten Interesse aufgenommen wurde. Es erschien mit Recht als ein äußerst bedeutungsvoller Fortschritt, daß diese schwierige Diagnose jetzt augenscheinlich weitgehend vom Labor aus gestellt werden könne, während man bisher in den meisten Fällen erst durch eine Laparotomie endgültige Klarheit gewinnen konnte; eine Methode, die bei der Möglichkeit des Vorliegens eines parenchymatösen Ikterus doch mit einem erheblichen Risiko belastet ist.

Bis dahin waren über die LAP bereits eine Zahl von histochemischen Arbeiten erschienen, wobei die Untersuchungen von Burstone aus dem

Jahre 1956 über das Verhalten der LAP bei Neoplasmen des Menschen besondere Erwähnung verdienen.

Fleischer, Butt und Huizenga hatten sich dann als erste eingehender mit der Frage der differentialdiagnostischen Brauchbarkeit der LAP-Bestimmung im Serum beschäftigt. Ihr Beobachtungsgut setzte sich aus 261 Patienten mit verschiedenen Lebererkrankungen, 41 Fällen von Mononucleosis infectiosa und 82 Normalpersonen zusammen. Weitaus die höchsten Aktivitätsanstiege wurden bei der akuten Hepatitis in den ersten Tagen nach Eintritt des Ikterus gefunden, jedoch ohne feststellbaren Zusammenhang zwischen der Höhe der Werte und der Schwere der Erkrankung. Dagegen bestand eine deutliche Korrelation zwischen der Dynamik der LAP-Kurve und den Vorgängen am Leberparenchym, wie wir das von den bereits besprochenen Enzymen her kennen.

Auch bei allen anderen Lebererkrankungen wurden erhöhte LAP-Aktivitäten im Serum gefunden und zwar in absteigender Reihe bei Chlorpromazin-Ikterus, postnekrotischer Cirrhose, Leberneoplasmen, Fettleber, Verschlussikterus und portaler Cirrhose. Die Fälle von Pfeiffer'schem Drüsenfieber zeigten ebenfalls meist erhebliche LAP-Erhöhungen im Serum.

Eine Differenzierung zwischen Virushepatitis und infektiöser Mononukleose allein mit dem LAP-Test gelang nicht. Hier wurde der Aldolase-Test als Hilfsreaktion mit gutem Erfolg hinzugezogen: die akute Hepatitis bewirkte dabei deutlich höhere ALD-Anstiege als der Morbus Pfeiffer.

Bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung von Hunden kommt es zu einer erheblichen Steigerung der LAP-Aktivität im Serum der Versuchstiere. Da einerseits die LAP bei akuten Parenchymschäden der Leber sich als besonders stark erhöht erwies, andererseits der Nachweis desselben Enzyms in der Leber gelang, nahmen Fleisher u.M. an, daß die von ihnen untersuchte L-Leucylglycin spaltende Peptidase aus dem Lebergewebe stammen müsse.

Green u.M. wie auch Rutenburg u.M. hatten über LAP-Erhöhungen während der Gravidität berichtet, allerdings ohne nähere Angaben über den Zeitpunkt oder das Ausmaß dieser Aktivitätssteigerungen zu machen. In späteren Untersuchungen von Arst u.M. wurden die höchsten Werte in einem Beobachtungsmaterial von insgesamt 497 Fällen bei Schwangeren und zwar in den letzten 3 Monaten der Gravidität, insbesondere *ante partum* gefunden. Als Schwangerschafts-Test kommt die LAP-Bestimmung allerdings nicht in Betracht, da in den ersten drei Monaten ihre Aktivität im Serum normal ist.

Bei der Erkennung von Blasenmole und Chorionepitheliom erweist sich der LAP-Test laut Bressler u.M. als wichtiges diagnostisches Kriterium: während in der normalen Schwangerschaft die LAP-Werte im Serum zwischen dem 2 und 5 Monat anzusteigen pflegten, sei beim Chorionepitheliom oder bei der Blasenmole eine solche Erhöhung nicht festzustellen. Die Ursache für das Zustandekommen sowohl der Erhöhung der LAP-Werte in der Schwangerschaft als auch für das Normalbleiben bei den erwähnten pathologischen Zuständen ist noch völlig ungeklärt.

Mit ihrer aufsehenerregenden Feststellung, der LAP-Test ermögliche eine spezifische Differentialdiagnostik bei malignen Pankreastumoren (in 17 von 19 Fällen signifikante Ergebnisse) stehen Rutenburg und Goldburg, von

DIE LEBERSPEZIFISCHEN ENZYM-TESTS UND DER LAP-TEST

wenigen Ausnahmen abgesehen (z.B. Hammond u.M.) heute völlig isoliert da. Es ist klar, daß bei einem derart wichtigen Indikationsgebiet, wie es die Pankreasdiagnostik darstellt, diese ihre These zahlreiche Nachuntersucher auf den Plan gerufen hat. Diese kommen in seltener Einmütigkeit zu dem teilweise recht temperamentvoll vorgetragenen Ergebnis, daß der LAP-Test—gleichgültig, ob im Urin oder Serum durchgeführt—absolut unbrauchbar, d.h. von keinerlei Nutzen für die Erkennung von Pankreasmalignomen sei. Die von Rutenburg u.M. 1958 aufgestellte These "assays of leucine aminopeptidase are especially definitive when normal in ruling out cancer of the head of the pancreas" kann somit heute als widerlegt angesehen werden.

Es würde hier zu weit führen, auf die Untersuchungen der einzelnen Autoren näher einzugehen. Allein schon die außergewöhnlich große Zahl der mitgeteilten Beobachtungen läßt aber keinerlei Zweifel an der Richtigkeit des negativen Ergebnisses, zu dem die verschiedenen Autoren bei der Überprüfung der Angaben von Rutenburg und Goldbarg gekommen sind.

Über die Bedeutung des LAP-Tests läßt sich nach Durchsicht der bereits recht umfangreichen Literatur zusammenfassend folgendes sagen:

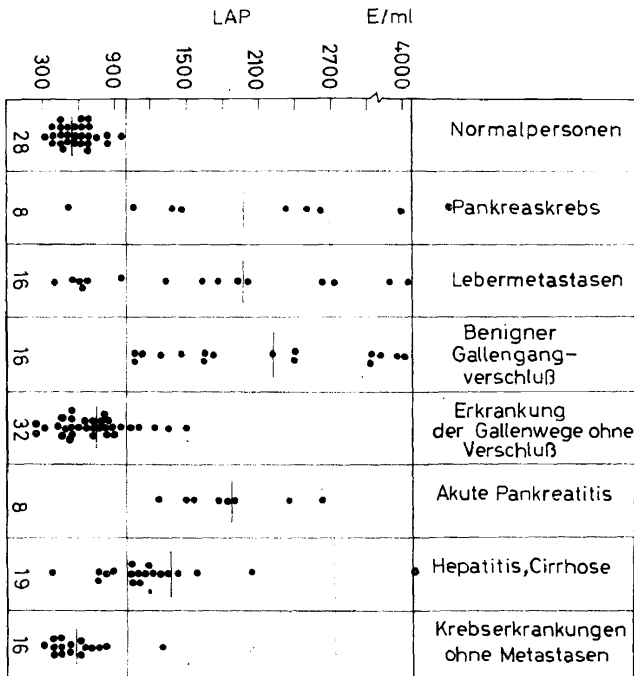


Abb. 8. Aktivität der LAP im Serum bei verschiedenen Erkrankungen (nach Nikkilä *et al.*)

Geht man davon aus, daß weit höhere LAP-Konzentrationen als im Leberparenchym tatsächlich in den Gallengangsepithelien gefunden werden (Rutenburg u.M.; René und Mellinkoff; Bressler u.M.), so wird es verständ-

lich, daß die LAP-Werte bei allen Affektionen der Gallenwege mit entsprechenden Erhöhungen im Serum reagieren werden. Bei der Cholestase bleibt jedoch die Frage nach Ursache (benigne, maligne) oder Sitz der Störung (intrahepatisch, extrahepatisch) unbeantwortet. Leberparenchymerkrankungen bewirken ebenfalls LAP-Anstiege im Serum (besonders wenn Nekrosen vorhanden sind). Es ist dann zweckmäßig, zur weiteren differentialdiagnostischen Einengung den GOT- und den GPT-Test hinzuzunehmen (Göggel u.M.): Gleichsinnig erhöhte LAP- und Transaminasenwerte weisen in Richtung Leberparenchym, hohe LAP-Werte allein sprechen für Cholestase.

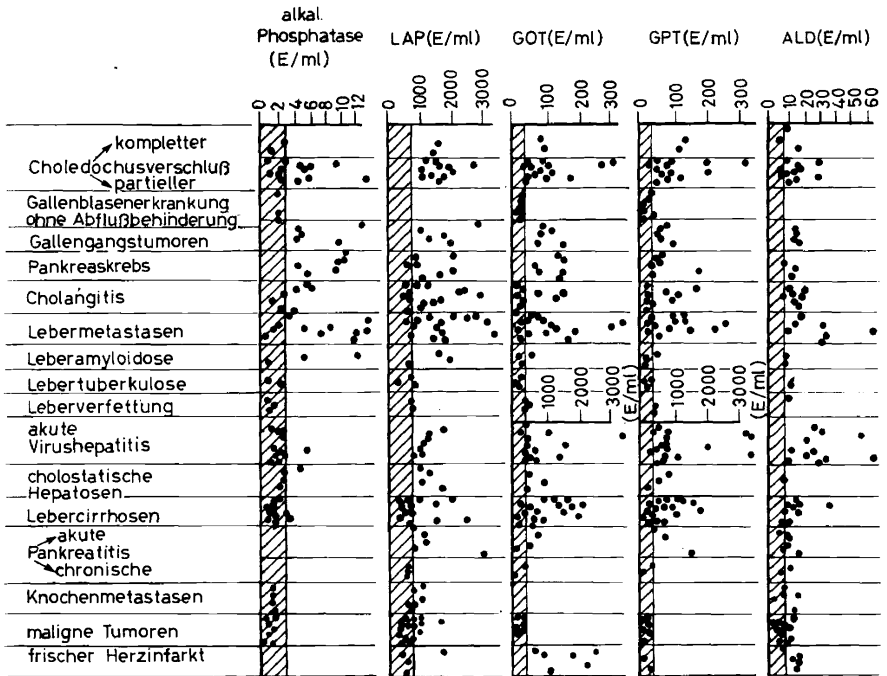


Abb. 9. Übersicht der Enzymaktivitäten bei verschiedenen Erkrankungen (schraffiert = Normalbereiche) (nach Göggel *et al.*)

Ein Teil der Autoren findet eine weitgehende Übereinstimmung zwischen LAP-Werten und alkalischer Phosphatase im Serum (Bressler u.M.; Harkness u.M.; Hoffman u.M.), andere ziehen den LAP-Test wegen seiner größeren Empfindlichkeit und damit besseren Zuverlässigkeit als überlegen bei der Differentialdiagnose parenchymatöser Ikterus: Verschlußikterus vor (Göggel; Richterich). Zwischen der Höhe der LAP-Werte und der Dauer bzw. der Intensität des Ikterus ließ sich keine Relation finden.

Erkrankungen des Pankreas führen nur dann zu stärkerer Erhöhung der LAP-Werte, wenn die Gallenwege dabei irgendwie in Mitleidenschaft gezogen werden—gleichgültig, ob es sich um maligne oder benigne Pankreaserkrankungen handelt (Nikkilä und Forsius): nach Göggel sollen die

höchsten LAP-Werte bei Lebermetastasen mit gleichzeitiger intrahepatischer Gallenstauung gefunden werden.

Man kann vielleicht am besten an das Ende dieses Kapitels die Formulierung von Shai u.M. stellen, die sagen: "Elevations of LAP . . . are due entirely to changes in the liver or biliary tract. Altered biliary tree dynamics, whether extrahepatic or intrahepatic in origin, appear to be the important factors producing such elevations."

Literaturverzeichnis

- H. E. Arst, R. T. Mannig u. M. Delp. *Am. J. Med. Sci.*, **238**, 598 (1959)
 M. Bergmann. *Advances in Enzymol.*, **2**, 49 (1942)
 W. Brecht u. I. Künkele. *Klin. Wochschr.*, **38**, 936 (1960)
 R. Bressler. *J. Lab. Clin. Med.*, **56**, 417 (1960)
 R. Bressler u. B. R. Forsyth. *New Engl. J. Med.*, **261**, 746 (1959)
 R. Bressler, B. R. Forsyth u. G. Klatskin. *J. Lab. Clin. Med.*, **56**, 417 (1960)
 F. Bruns. *Biochem. Z.*, **325**, 156 (1954)
 F. Bruns u. W. Jakob. *Klin. Wochschr.*, **32**, 1041 (1954)
 F. Bruns u. J. Neuhaus. *Biochem. Z.*, **326**, 242 (1955)
 M. S. Burstone. *J. Natl. Cancer Inst.*, **16**, 1149 (1956)
 G. A. Fleisher, H. R. Butt u. K. A. Huizenga. *Proc. Staff Mtng., Mayo Clin.*, **32**, 410 (1957)
 G. Forster. "Enzymatische Regulation in der Klinik", *Vorträge d. 6. Int. Kongr. f. Inn. Medizin, Basel* (1960), S.201, Verlag Bruno Schwabe, Basel (1961); *Helv. Med. Acta*, **26**, 673 (1959)
 G. Forster u. E. Jenny. *Acta Med. Internisten*, **63**, 5 (1959)
 U. Gerlach. *Klin. Wochschr.*, **35**, 1144 (1957); **37**, 93 (1959); *Therap. Monatsh. Mannheim*, **5**, 211 (1960)
 K. H. Göggel. *Therap. Monatsh. Mannheim*, **6**, 254 (1960)
 K. H. Göggel, W. Creutzfeldt u. J. Murucas. *Deut. med. Wochschr.*, **85**, 1756, 1762 (1960)
 M. N. Green u. K. C. Tsou. *Arch. Biochem. Biophys.*, **57**, 458 (1955)
 S. Grisolia u. P. P. Cohen. *J. Biol. Chem.*, **198**, 561 (1952)
 J. B. Hammond, B. D. Rosenak u. E. C. Khoo. *Am. J. Digest. Diseases*, **5**, 233 (1960)
 J. Harkness, B. W. Roper, J. A. Durant u. H. Miller. *Brit. Med. J.*, **I**, 1787 (1960)
 E. Hoffman, M. N. Nachlas, S. D. Gaby, S. J. Abrams u. A. M. Seligman. *New Engl. J. Med.*, **263**, 541 (1960)
 H. Holzer, J. Haan u. S. Schneider. *Biochem. Z.*, **326**, 451 (1955)
 E. Jenny. *Dissertation*, Universität Zürich (1958)
 H. Kalk. Unveröffentlichte Diskussionsbemerkung anlässlich 1. Bad Mergentheimer Stoffwechseltagung (Okt. 1960)
 A. Karmen, F. Wróblewski and J. S. LaDue. *J. Clin. Invest.*, **34**, 126 (1955)
 H. A. Krebs, L. V. Eggleston u. V. A. Knivett. *Biochem. J.*, **59**, 185 (1955)
 G. Laudahn. *Therap. Monatsh. Mannheim*, **10**, 190 (1960)
 F. Leuthardt, E. Testa u. H. P. Wolf. *Helv. Chim. Acta*, **36**, 227 (1953)
 K. Linderström-Lang. *Z. physiol. Chem. Hoppe-Seyler's*, **182**, 151 (1929)
 F. Lipmann. *Advances in Enzymol.*, **6**, 321 (1946)
 W. Löffler u. G. Forster. *Helv. Med. Acta*, **4**, 363 (1957)
 O. Meyerhof u. K. Lohmann. *Naturwissenschaften*, **22**, 220 (1934)
 E. A. Nikkilä u. A. Forsius. *Ann. Med. Internae Fenniae*, **49**, 211 (1960)
 E. P. Pineda, J. A. Goldbarg u. A. M. Rutenburg. *Surg. Forum*, p. 249 (1960)
 E. P. Pineda, J. A. Goldbarg, B. M. Banks u. A. M. Rutenburg. *Gastroenterology*, **38**, 698 (1960)
 H. Reichard. *J. Lab. Clin. Med.*, **53**, 417 (1959); **56**, 219 (1960); *J. Clin. Lab. Invest.*, **9**, 103 (1957)
 R. M. René u. S. M. Mellinkoff. *Am. J. Digest. Diseases*, **5**, 899 (1960)
 R. Richterich. *Tagung den Schweiz. Gesellschaft für Gastroenterologie, Zürich*, (1960), Karger-Verlag, Basel (1961) Im Druck
 W. Rick u. H. Oesterle. *Verhandl. deut. Ges. inn. Med. Kongr., Wiesbaden*, **65**, 692 (1959)
 F. de Ritis u. M. Coltorti. *Science*, **124**, 32 (1956); *Clin. Chim. Acta*, **2**, 70 (1957)
 A. M. Rutenburg, J. A. Goldbarg u. E. P. Pineda. *New Engl. J. Med.*, **259**, 469 (1958)

F. JUNKER

- E. Schmidt, F. W. Schmidt u. E. Wildhirt. *Klin. Wochschr.*, **37**, 1229 (1959); *Verhandl. deut. Ges. inn. Med.*, 332 (1957); *Klin. Wochschr.*, **36**, 280 (1958)
- F. W. Schmidt. Persönl. Mittlg.
- H. Schön, B. Englisch u. H. Wüst. *Deut. med. Wochschr.*, **85**, 265 (1960)
- H. Shay, D. C. H. Sun u. H. Sipler. *Am. J. Digest. Diseases*, **5**, 217 (1960)
- J. A. Sibley u. A. Lehninger. *J. Biol. Chem.*, **177**, 859 (1949)
- W. Stich. Persönl. Mittlg., zum Druck vorgesehen in *Klin. Wochschr.*
- H. Südhof, S. Hollmann, H. Kellner u. B. Kapinsky. *Acta Hepatosplenol.*, **8**, 153 (1961)
- O. Warburg u. W. Christian. *Biochem. Z.*, **314**, 149, 399 (1943)
- H. P. Wolf, G. Forster u. F. Leuthardt. *Gastroenterology*, **87**, 172 (1957)
- F. Wróblewski. *Trans. N.Y. Acad. Sci., Ser. II*, **18**, 444 (1956); *Am. Heart J.*, **54**, 219 (1957); *A.M.A. Arch. Internal Med.*, **100**, 635 (1957); *Hepatitis Frontiers (Henry Ford Hospital Internal Symposium)*, Churchill, London (1957)
- F. Wróblewski, C. Friend, I. Nydick u. P. Ruegsegger. *Clin. Res. Proc.*, **4**, 102 (1956)
- F. Wróblewski u. J. S. LaDue. *J. Lab. Clin. Med.*, **44**, 958 (1954)
- H. Wüst u. H. Schön. *Klin. Wochschr.*, **39**, 280 (1961)